

白细胞群落参数在监测抗结核药物致粒细胞下降中的临床价值

沈甜¹ 朱易华² 顾德林¹ 陈俊林³ 曹兴建²

【摘要】目的 分析白细胞群落参数(VCS)在抗结核药物治疗过程中的变化,并探讨其在监测抗结核药物致粒细胞下降中的临床价值。**方法** 应用美国Beckman-Coulter LH-750全自动血细胞分析仪检测633例初治肺结核患者用药前、强化期以及500例健康体检者(健康对照组)的外周血常规,记录中性粒细胞绝对值(ANC)、中性粒细胞百分率(NE%)、中性粒细胞平均体积(MNV)、中性粒细胞平均电导率(MNC)、中性粒细胞平均光散射值(MNS)及其相应标准差(SD值),计算用药前、后VCS参数的变化幅度(Δ VCS)。根据临床症状和实验室检查结果将患者分为病例对照组(489例,血常规指标均正常)和粒细胞下降组(65例,ANC $< 2.0 \times 10^9/L$),以上指标进行组间比较。**结果** 病例对照组患者强化期MNV和MNV-SD较用药前显著升高($t = -2.207, P = 0.030, t = -2.030, P = 0.043$),而MNS显著下降($t = -2.104, P = 0.045$)。粒细胞下降前1周MNV、MNV-SD、MNS与患者用药前相比,发生更为显著的变化($t = -27.953, 9.627, 7.724, P$ 均 < 0.001),而ANC、NE%均无显著性变化($t = 2.032, P = 0.051, t = 1.977, P = 0.052$)。ANC下降至 $2.0 \times 10^9/L$ 以下时, Δ MNV与 Δ ANC水平呈负相关($r = 0.868, P < 0.001$), Δ MNS则与之呈正相关($r = 0.847, P = 0.000$)。发生粒细胞下降前1周患者MNV、MNV-SD、MNS的ROC曲线下面积分别为0.867、0.778和0.804,均高于ANC(AUC = 0.633)和NE%(AUC = 0.589),且当MNV的Cut-off值取 ≥ 150.05 时,其灵敏度以及特异性分别达82.3%和72.5%,诊断性能均优于其他指标。ANC + NE% + MNV + MNV-SD + MNS联合诊断时,其灵敏度和特异度分别高达88.5%和84.2%。**结论** 抗结核药物引起参数MNV、MNV-SD变大,MNS下降,当药物致粒细胞下降时,MNV、MNV-SD、MNS变化更为显著,且发生在粒细胞下降前,与ANC、NE%联合诊断时灵敏度及特异性显著提高。

【关键词】 白细胞群落参数(VCS); 中性粒细胞; 抗结核药物; 粒细胞下降

Clinical value of VCS parameters of leukocytes in predicting anti-tuberculosis drug-induced neutropenia Shen Tian¹, Zhu Yihua², Gu Delin¹, Chen Junlin², Cao Xingjian². ¹Department of Laboratory, ²Department of Tuberculosis, The Sixth People's Hospital of Nantong, Nantong 226011, China; ³Department of Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

Corresponding author: Cao Xingjian, Email: ntcaoxh@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of VCS parameters of blood white cells in the process of anti-tuberculosis drugs treatment and its clinical value during monitoring granulocyte decrease induced by anti-tuberculosis drug. **Methods** Peripheral blood samples collected from 500 healthy controls and 633 patients with tuberculosis were detected for neutrophils absolute value (ANC), neutrophil (NE%), neutrophil average volume (MNV), neutrophil average conductivity (MNC), neutrophils average values of light scattering (MNS) and its corresponding standard deviation (SD) by the Coulter LH750 hematology analyzer. The neutrophil VCS parameters were detected and VCS variation (Δ VCS) before and after therapy were calculated, respectively. Patients were divided into control group (489 cases, with normal blood routine indexes) and neutropenia group (65 cases, with ANC $< 2.0 \times 10^9/L$) according to the clinical symptoms and laboratory examination, data analysis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.01.013

基金项目: 南通市卫计委青年基金 (No. WQ2014064)

作者单位: 226011 南通市, 南通市第六人民医院检验科¹、结核科³; 226001 南通市, 南通大学附属第二医院检验科²

通信作者: 曹兴建, Email: ntcaoxh@163.com

between groups were compared, respectively. **Results** MNV of improved period and MNV-SD of patients in the control group were increased significantly compared with those before treatment ($t = 2.207$, $P = 0.030$; $t = 2.030$, $P = 2.030$), but MNS decreased significantly ($t = 2.104$, $P = 2.104$). Compared with the indexes before treatment, MNV of one week before granulocyte decline, MNV-SD and MNS changed significantly ($t = 27.953$, 27.953 , 27.953 ; all $P < 0.001$), but the ANC and NE% were with no significant change ($t = 2.032$, $P = 0.051$; $t = 1.977$, $P = 0.052$). When ANC dropped to $2.0 \times 10^9/L$, Δ MNV was negatively correlated with Δ ANC ($r = 0.868$, $P < 0.001$), but Δ MNS was positively correlated with Δ ANC ($r = 0.847$, $P = 0.000$). MNV of one week before granulocyte decline, MNV-SD and MNS area under the ROC curve were 0.867, 0.778 and 0.867, respectively, significantly higher than the ANC (AUC = 0.633) and NE% (AUC = 0.589), and as the MNV Cut-off ≥ 150.05 , the sensitivity and specificity were 82.3% and 82.3%, respectively, this diagnosis method was better than other indicators. When ANC + NE% + MNV + MNV-SD + MNS was taken as joint diagnosis, its sensitivity and speciality rate were 88.5% and 88.5%, respectively. **Conclusions** Anti-tuberculosis drugs could cause higher MNV and MNV-SD, but decreased MNS; when drug induced granulocyte decrease occurs, changes of MNV, MNV-SD and MNS were more significant. The joint diagnosis with the ANC and NE% could make higher sensitivity and specificity before granulocyte decline.

【Key words】 White blood cells community parameters; Neutrophils; Anti-tuberculosis drugs; Drug-induced neutropenia

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病^[1-2], 随着抗结核药物的广泛应用, 其引起的血液系统不良反应有增加趋势。血液系统损害较为隐蔽, 临床症状不典型; 一些患者具有特异过敏体质, 一旦发生血液系统损害难以预料^[3]。文献报道抗结核药物能引起血液学异常, 临床以粒细胞下降最为常见^[4-6], 然而抗结核药物治疗引起成年人外周血中性粒细胞绝对值低于 $2.0 \times 10^9/L$ ^[7], 约需要4~8周^[1], 给临床早期诊断和及时处理带来了很大的困难。现回顾性分析初治肺结核住院患者的中性粒细胞VCS参数在药物治疗过程中的变化, 探讨其在监测抗结核药物所致粒细胞下降中的价值, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象以及分组

1. 观察组: 选择2012年9月至2014年9月于南通市第六人民医院确诊初治肺结核住院患者633例, 其中男性372例, 女性261例, 年龄18~72岁, 中位年龄为40.2岁, 均经X线或CT检查符合肺结核表现; 痰抗酸杆菌阳性; 菌阴肺结核符合《内科学》规定的菌阴肺结核诊断标准^[7]。所选病例均无抗结核药物治疗史; 无血液系统疾病史及家族病史, 用药前血常规白细胞分析结果正常。

所有患者均采用初治活动性肺结核的多药联合标准化疗方案2HRZE/4HR。患者顿服异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)和乙胺丁醇(E)两个月, 为疗程的强化期^[8-9]。

所纳入病例根据临床症状以及实验室检查, 分为病例对照组(白细胞各项指标均正常)489

例, 其中男性288例, 女性201例, 年龄19~70岁, 中位年龄为39.1岁; 以及粒细胞下降组($ANC < 2.0 \times 10^9/L$)^[7]65例, 其中男性38例, 女性27例, 年龄20~73岁, 中位年龄为41.6岁; 余109例患者白细胞分析结果出现异常, 未纳入病例对照组。本次回顾性研究经南通第六人民医院伦理委员会批准, 患者对研究内容均知情同意。

2. 健康对照组: 收集500例于2014年9月至12月在南通市第一人民医院健康体检合格的企事业单位职工, 血常规分析均正常且均经实验室检查、超声和胸透等检查排除血液系统以及呼吸系统疾病。其中男性293例, 女性207例, 年龄20~69岁, 中位年龄为41.2岁。各组间性别比和年龄差异均无统计学意义, 具有可比性。

二、仪器及试剂

ANC、NE%以及VCS参数采用Beckman-Coulter LH750全自动血细胞分析仪及原装配套试剂进行分析。

三、标本采集及测定

分别于用药前和抗结核治疗及强化期每周采集患者空腹静脉血2.0 ml, 于2 h内上机完成分析。操作均严格按照操作规程进行, 仪器定期进行规范的校正、保养、维护以及质控, 高、中、低三管质控品均于靶值范围内。检测项目包括中性粒细胞绝对值(ANC)、中性粒细胞百分率(NE%)、中性粒细胞平均体积(MNV)、中性粒细胞平均电导率(MNC)中性粒细胞平均光散射值(MNS)及其相应标准差(SD值)。其中粒细胞下降组患者的数据按用药前、粒细胞下降前1周及发生粒细胞下降时(ANC 下降至 $2.0 \times 10^9/L$ 以下)纳入, 且

对病例对照用药后变化最大的数据进行分析。

四、统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析, 所纳数据经正态检验显示均呈正态分布, ANC、NE%、MNV、MNV-SD以及MNS等指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用均数 t 检验, 用药前后比较采用配对 t 检验, 诊断性能比较采用受试者工作特征(ROC)曲线, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、观察组患者抗结核药物治疗前后VCS参数

研究发现65例粒细胞下降患者和489例病例对照抗结核治疗前的MNV和MNV-SD有不同程度增高, 显著高于健康对照组, 差异具有统计学意义($t = -2.198$ 、 $P = 0.042$, $t = -2.204$ 、 $P = 0.031$, $t = -2.253$ 、 $P = 0.019$, $t = -3.600$ 、 $P = 0.011$), 提示结核分枝杆菌感染机体, 中性粒细胞介导产生自然免疫^[10-11]。强化期病例对照MNV、MNV-SD较用药前显著升高($t = -2.207$ 、 $P = 0.030$, $t = -2.030$ 、 $P = 0.043$), MNS则显著下降($t = -2.104$ 、 $P = 0.045$)。粒细胞下降前1周的MNV、MNV-SD、MNS与用药前相比, 均发生显著变化($t = -27.953$ 、 9.627 、 7.724 , P 均 < 0.001), 而ANC、NE%均未发生显著变化($t = 2.032$ 、 $P = 0.051$, $t = 1.977$ 、 $P = 0.052$)。ANC下降至 $2.0 \times 10^9/L$ 以下时, MNV、MNV-SD及MNS与强化期相比, 差异均具有统计学意义($t = -39.005$ 、 13.622 、 11.724 , P 均 < 0.001)。抗结核药物引发中性粒细胞发生形态学变化, 产生毒性作用时, 参数MNV、MNV-SD和MNS的变化更为显著, 详见表1。

二、中性粒细胞VCS参数与ANC水平的相关性

病例组不同时间段ANC和VCS参数与用药前的变化幅度(Δ ANC、 Δ MNV、 Δ MNS)比较显示, 粒细胞下降前1周 Δ MNV、 Δ MNS与病例对照强化期相比, 差异具有统计学意义($t = -15.012$ 、 -19.111 ;

P 均 < 0.001), 发生粒细胞下降时差异达到最大($t = -26.100$ 、 29.100 ; P 均 < 0.001), 且下降时 Δ MNV与 Δ ANC水平呈负相关($y = 0.455 - 0.243x$, $r = 0.868$ 、 $P < 0.001$), Δ MNS则与之呈正相关($y = 0.676 + 0.376x$, $r = 0.847$ 、 $P < 0.001$), 提示VCS参数的变异程度可灵敏地反映外周血粒细胞下降程度, 见表2和图1~2。

三、各参数监测药物致粒细胞下降的诊断性能分析

运用ROC曲线对早期诊断意义最大的粒细胞下降前1周的参数进行诊断性能比较分析, MNV、MNV-SD和MNS的ROC曲线下面积分别为0.867、0.778和0.804, 均高于ANC(AUC = 0.633)、NE%(AUC = 0.589), 且当MNV的Cut-off值取 ≥ 150.05 时, 其灵敏度以及特异性分别达82.3%和72.5%, 诊断性能优于其他指标。此外, 当MNS的Cut-off值取 ≤ 138.30 时, 灵敏度为79.2%, 特异性为70.3%, 则优于ANC(71.9%和55.0%)和NE%(70.8%和42.3%)。多项指标联合应用时的灵敏性和特异度明显提高, 组合ANC+NE%+MNV+MNV-SD+MNS曲线下面积更高达0.938, 见表3和图3。

讨 论

肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)引起的呼吸系统感染疾病。本研究中633例肺结核住院患者均采用多药联合标准化疗方案2HRZE/4HR。研究证明一线抗结核药物如异烟肼(isoniazid, H)、利福平(rifampicin, R)、吡嗪酰胺(pyrazinamide, Z)等均可对血液系统产生不同程度的毒性作用, 主要引起粒细胞下降^[12-15], 表现为外周血ANC低于 $2.0 \times 10^9/L$ ^[7]。中性粒细胞为机体免疫细胞, 数目减少时, 易引发感染^[16-17]。目前, 临床主要通过检测血常规而动态监测药物的血液毒性, 其指标ANC可灵敏反映粒细胞的损伤, 然

表1 结核药物治疗前后各组患者 VCS 参数值 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 健康对照组 (500例) | 观察组 | | | | |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 病例对照组(489例) | | 粒细胞下降组(65例) | | |
| | | 用药前 | 强化期 | 用药前 | 下降前1周 | 下降时 |
| ANC ($\times 10^9/L$) | 3.77 ± 0.44 | 3.84 ± 0.45 | 3.72 ± 0.42 | 3.66 ± 0.40 | 3.41 ± 0.39 | 1.63 ± 0.12 |
| NE% | 64.11 ± 2.58 | 63.83 ± 2.12 | 62.91 ± 2.17 | 63.45 ± 2.42 | 61.61 ± 2.88 | 44.67 ± 1.89 |
| MNV (fl) | 143.18 ± 4.42 | 144.63 ± 4.87 | 145.77 ± 5.02 | 144.59 ± 4.98 | 148.64 ± 5.58 | 154.79 ± 7.19 |
| MNV-SD | 17.00 ± 2.08 | 17.48 ± 1.96 | 17.88 ± 2.13 | 17.43 ± 2.00 | 18.02 ± 2.19 | 18.53 ± 2.25 |
| MNS | 144.39 ± 7.19 | 144.16 ± 5.55 | 143.07 ± 5.62 | 144.46 ± 7.03 | 141.81 ± 5.58 | 137.26 ± 6.04 |

表 2 用药后中性粒细胞 Δ VCS ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 病例对照组 (489例) | 粒细胞下降组 (65例) | |
|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 强化期 | 粒细胞下降前1周 | 粒细胞下降时 |
| Δ ANC ($\times 10^9/L$) | 0.12 ± 0.02 | -0.25 ± 0.04 | -2.03 ± 0.32 |
| Δ MNV (fl) | 1.14 ± 0.17 | 4.05 ± 0.83 | 10.20 ± 1.34 |
| Δ MNS | -1.09 ± 0.20 | -2.65 ± 0.79 | -7.20 ± 1.09 |

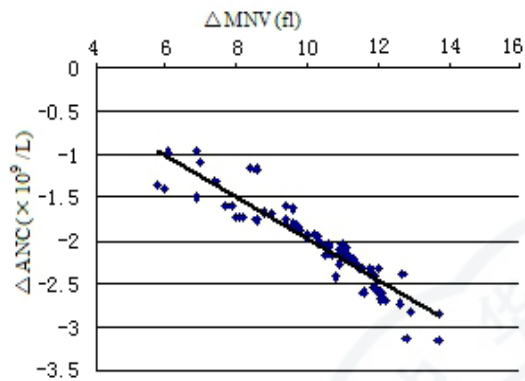


图1 粒细胞下降时 Δ MNV与 Δ ANC检测结果的相关性

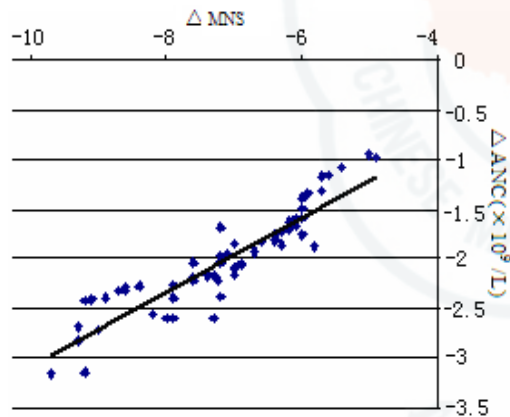


图2 粒细胞下降时 Δ MNS与 Δ ANC检测结果的相关性

而抗结核药物引起ANC下降至 $2.0 \times 10^9/L$ 以下, 需要4~8周^[7, 12], 不利于早期诊断。

本研究发现观察组患者化疗前MNV和MNV-SD显著高于对照组, 差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 提示Mtb感染机体引起中性粒细胞体积明显增加, 可能与Mtb感染机体后, 外周血的多形核中性粒细胞 (polymorphonuclear, PMN) 迁移至Mtb感染部位, 吞噬Mtb发生活化有关^[18-19]。药物性粒细胞下降目前被认为与II型超敏反应有关, 药物进入人体内成为半抗原与粒细胞蛋白结合后形成完全抗原, 产生特异性抗体, 当再次用药时粒细胞被凝集破坏, 导致粒系细胞受损^[20-23]。在受损过程中, 细胞体积、胞浆和胞浆颗粒等均具有特异性变化^[9, 24], 其VCS参数也发生了相应变化。中性粒细胞VCS参

表 3 下降前1周各参数的AUC_{ROC}以及最佳Cut-off值

| 参数 | AUC _{ROC} | Cut-off值 | 敏感性 (%) | 特异度 (%) |
|--------------------------------|--------------------|---------------|---------|---------|
| ANC ($\times 10^9/L$) | 0.633 | ≤ 3.15 | 71.9 | 55.0 |
| NE% | 0.589 | ≤ 0.61 | 70.8 | 42.3 |
| MNV | 0.867 | ≥ 150.05 | 82.3 | 72.5 |
| MNV-SD | 0.778 | ≥ 18.19 | 74.0 | 64.0 |
| MNS | 0.804 | ≤ 138.30 | 79.2 | 70.3 |
| ANC + NE% + MNV + MNV-SD + MNS | 0.938 | — | 88.5 | 84.2 |

注: “—”: 无相关数值

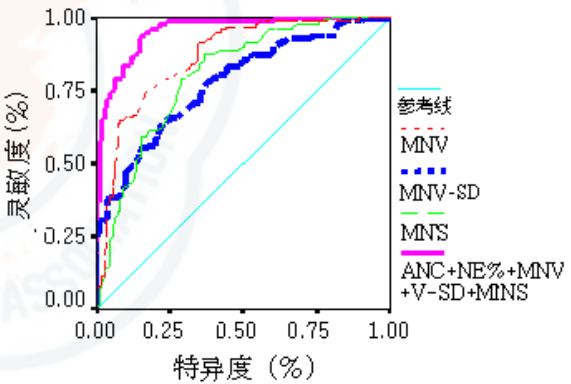


图3 粒细胞下降前1周ANC等ROC曲线

数^[25-26]是血液分析仪通过VCS技术进行WBC分类时, 获得关于V、C以及S的一组数据。本研究将ANC和VCS参数进行相关性分析发现, ANC降至 $2.0 \times 10^9/L$ 时 Δ MNV、 Δ MNS与 Δ ANC水平均有显著相关性, VCS参数的变异程度可灵敏地反映外周血粒细胞下降的程度。

本研究针对中性粒细胞VCS参数在抗结核药物治疗过程中的变化进行分析, 结果显示病例对照强化期MNV和MNV-SD较用药前显著升高, 而MNS显著下降 (P 均 < 0.05)。ANC降至 $2.0 \times 10^9/L$ 前1周的MNV、MNV-SD和MNS与用药前相比, MNV、MNV-SD升高或MNS降低更为显著 (P 均 < 0.05), 而ANC、NE%均未发生显著变化, 差异无统计学意义。药物引发中性粒细胞发生形态学变化, 产生毒性作用时变化更为显著, 参数MNV、MNV-SD在发生粒细胞下降前就显著变大, MNS则表现

为减小,提示抗结核药物引起Ⅱ型超敏反应活化中性粒细胞,首先表现为V增大,并产生一定的异质性,同时引起S值下降,可更为灵敏地反映药物对血液系统的毒性作用。ROC曲线分析发现,下降前1周MNV、MNV-SD、MNS曲线下面积分别为0.867、0.778和0.804,均高于ANC(AUC = 0.633)、NE%(AUC = 0.589),且当MNV的Cut-off值取 ≥ 150.05 时,其灵敏度以及特异性分别达82.3%和72.5%,诊断性能优于其他指标。多项指标联合应用时的灵敏性和特异度显著提高,ANC + NE% + MNV + MNV-SD + MNS组合的曲线下面积更高达0.938,其灵敏度和特异性分别为88.5%和84.2%。

综上所述,抗结核药物引起白细胞VCS参数MNV、MNV-SD变大,MNS下降,致粒细胞下降时,MNV、MNV-SD和MNS变化更为显著,且发生在粒细胞下降前,与ANC、NE%联合诊断时灵敏度及特异性显著提高,可用于药物性粒细胞下降^[27-28]的早期诊断,临床应用价值较高。

参 考 文 献

- [1] Wang L, Zhang H, Ruan Y, et al. Tuberculosis prevalence in China, 1990-2010: a longitudinal analysis of national survey data[J]. Lancet, 2014, 383(9934): 2057-2064.
- [2] Pathak V, Shepherd RW, Shojaei S. Tracheobronchial tuberculosis[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(12): 3818-3825.
- [3] Castro AT, Mendes M, Freitas S. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line anti-tuberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years[J]. Rev Port Pneumol, 2015, 21(3): 144-150.
- [4] Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanisms of drug-induced agranulocytosis[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(2): 245-257.
- [5] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(1): 8-32.
- [6] Crawford J, Caserta C, Roila F, et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications[J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl 5): S248-S251.
- [7] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英, 等. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 61-573.
- [8] Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, et al. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral native MDR-TB patients[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e58817.
- [9] Shen T, Gu D, Zhu Y, et al. The value of eosinophil VCS parameters in predicting hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(5): 514-519.
- [10] Martineau AR, Newton SM, Wilkinson KA, et al. Neutrophil mediated innate immune resistance to mycobacteria[J]. J Clin Invest, 2007, 117(7): 1988-1994.
- [11] Dallenga T, Sahaile UE. Neutrophils in tuberculosis--first line of defence or booster of disease and targets for host-directed therapy?[J]. Pathog Dis, 2016, 74(3): 12.
- [12] 刘文, 杨金边, 刘米佳, 等. 门诊抗结核治疗致白细胞降低130例分析及对策[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(5): 724-725.
- [13] Griffin PR, Neal SY. 贝塞斯达临床血液学手册[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2012: 149-155.
- [14] Pick A, Nystrom K. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit?[J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5): 447-452.
- [15] Yoo N, Lee HR, Se KY, et al. PLAG (1-palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol) augments the therapeutic effect of pegfilgrastim on gemcitabine-induced neutropenia[J]. Cancer Lett, 2016, 377(1): 25-31.
- [16] Jaillon S, Galdiero MR, Del P, et al. Neutrophils in innate and adaptive immunity[J]. Semin Immunopathol, 2013, 35(4): 377-394.
- [17] Bian Z, Guo Y, Ha B, et al. Regulation of the inflammatory response: enhancing neutrophil infiltration under chronic inflammatory conditions[J]. J Immunol, 2012, 188(2): 844-853.
- [18] 徐晓萌, 李俊明. 中性粒细胞在结核病免疫中的作用及其研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(8): 885-887.
- [19] Gonzalez-Cano P, Mondragon-Flores R, Sanchez-Torres LE, et al. Mycobacterium tuberculosis H37Rv induces ectosome release in human polymorphonuclear neutrophils[J]. Tuberculosis (Edinb), 2010, 90(2): 125-134.
- [20] Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(9): 657-665.
- [21] Hu X, Zhou H, Zhang D, et al. Clozapine protects dopaminergic neurons from inflammation-induced damage by inhibiting microglial overactivation[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2012, 7(1): 187-201.
- [22] Mourot-Cottet R, Maloisel F, Severac F, et al. Idiosyncratic drug-induced severe neutropenia and agranulocytosis in elderly patients (≥ 75 years): a monocentric cohort study of 61 cases[J]. Drugs Real World Outcomes, 2016, 3(4): 393-399.
- [23] Ribeiro BM, do Carmo MR, Freire RS, et al. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine[J]. Schizophr Res, 2013, 151(1-3): 12-19.
- [24] Zhu Y, Cao X, Fang Y, et al. Mean monocyte volume is significantly increased in post-surgical bacterial infection[J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37(6): e145-e146.
- [25] Zhu Y, Cao X, Zhang K, et al. Delta mean neutrophil volume (Δ MNV) is comparable to prolactin for predicting postsurgical bacterial infection[J]. Clin J Lab Anal, 2014, 28(4): 301-305.
- [26] Bagdasaryan R, Zhou ZR, Tierno B, et al. Neutrophil VCS parameters are superior indicators for acute infection[J]. Lab Hematol, 2007, 13(1): 12-16.
- [27] Cormican LJ, Schey S, Milburn HJ, et al. G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia[J]. Eur Respir J, 2004, 23(4): 649-650.
- [28] Petru E, Singer CF, Polterauer S, et al. Prophylactic long-acting granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF) in gynecologic malignancies: an oncologic expert statement[J]. Wien Med Wochenschr, 2015, 165(19-20): 387-394.

(收稿日期: 2015-11-30)

(本文编辑: 孙荣华)

沈甜, 朱易华, 顾德林, 等. 白细胞群落参数在监测抗结核药物致粒细胞下降中的临床价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(1): 60-64.